

Metabolismo e suplementação dietética de glutamina em dietas de aves

Nutrição, glutamato, fisiologia, frangos.

Valdir Ribeiro Junior*¹

Cleverson Luiz Nascimento Ribeiro¹

Rodrigo Knop Gazzi Messias¹

Tatiana Cristina Rocha¹

¹ Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa – MG. *Email: valribjunior@yahoo.com.br

RESUMO

A glutamina é o aminoácido (aas) não essencial mais abundante no corpo representando em torno de 50 % do total de aas livres no plasma sanguíneo. Além disso, a glutamina é considerada o transportador de nitrogênio mais importante entre os órgãos. Durante situações de estresse imune o organismo necessita de uma demanda maior de glutamina para produção de células e fatores de resposta imunitária. A glutamina é também uma das principais fontes de energia dos enterócitos possuindo grande importância para a manutenção da integridade da mucosa intestinal. Na avicultura, diversos trabalhos tem estudado a suplementação de glutamina em dietas para frangos de corte visando uma possível melhora produtiva das aves em situações de desafio sanitário e na fase inicial de vida dos animais, onde o tubo gastrointestinal apresenta maior desenvolvimento em comparação ao restante do corpo. Dessa forma, o objetivo com a presente revisão foi discutir e apresentar as principais funções da glutamina para o organismo animal, como também abordar os resultados obtidos em pesquisas recentes com a suplementação de glutamina em dietas para aves.

Palavras-chave: Nutrição, glutamato, fisiologia, frangos.



Nutri·Time

Revista Eletrônica

Vol. 12, Nº 05, set/out de 2015

ISSN: 1983-9006

www.nutritime.com.br

A Revista Eletrônica Nutritime é uma publicação bimensal da Nutritime Ltda. Com o objetivo de divulgar revisões de literatura, artigos técnicos e científicos e também resultados de pesquisa nas áreas de Ciência Animal, através do endereço eletrônico: <http://www.nutritime.com.br>.

METABOLISM AND DIETARY SUPPLEMENTATION OF GLUTAMINE IN POULTRY DIETS

ABSTRACT

The glutamine is the most abundant non-essential amino acids (aas) in the body and it represents almost 50% of all free aas in the blood plasma. In addition, glutamine is considered the most important nitrogen-transporter between the organs. In immune stress situations, the animal body requires a great demand of glutamine for cell and immune response factor production. Also, glutamine is the mainly source of energy for enterocytes and it is important for the maintenance of the gut. Several studies have been performed to evaluate the dietary glutamine supplementation in broiler diets focusing on performance, immune response, and gut health. Thus, the aim of this review was to discuss the main functions of glutamine on the animal body, and to consider the results obtained in recent research with dietary glutamine supplementation in poultry diets.

Keywords: Nutrition, glutamate, physiology, broilers.

1. INTRODUÇÃO

A glutamina (Figura 1) é um aminoácido (aas) não essencial sendo o aas livre mais abundante no sangue e no corpo. Ela representa cerca de 50% do total de aas livres no plasma sanguíneo e é quantitativamente o mais importante no transporte de nitrogênio entre órgãos (LUND e WILLIAMSON, 1985).

A glutamina pode ser sintetizada em muitas células e tecidos do corpo. O precursor imediato da glutamina é o glutamato e a enzima responsável pela síntese de glutamina é glutamina sintetase (Figura 2). Durante a proteólise muscular, o glutamato pode ser formado a partir de 2-oxoglutarato por transaminação. Essa reação serve para transferir os grupos amino dos aas para a glutamina através do intermediário glutamato.

Embora qualquer aminoácido possa participar na reação de transaminação na forma de 2-oxoglutarato, considera-se que os aminoácidos de cadeia ramificada, desempenham um papel mais importante na doação grupo amino.

O grupo amônia necessário para a reação de glutamina sintetase pode ser gerado a partir de qualquer reação de desaminação, no entanto, é provável que no músculo as reações da enzima glutamato desidrogenase e AMP-deaminase desempenham os papéis mais importantes.

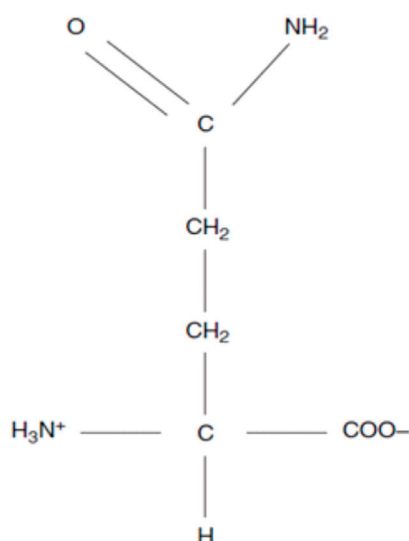


FIGURA 1. Estrutura da glutamina (adaptado de CALDER and NEWSHOLME, 2002).

Embora muitos tecidos possam sintetizar glutamina, apenas certos tecidos são capazes de liberar quantidades significativas dela para a corrente sanguínea. Estes incluem o pulmão, cérebro, músculo esquelético e, talvez, tecido adiposo. Por causa de sua grande massa, o músculo esquelético é considerado o fornecedor mais importante de glutamina no corpo (ELIA e LUNN, 1997). No músculo esquelético, a glutamina contribui com aproximadamente 60% do total de aminoácidos livres, possuindo uma concentração de aproximadamente 20 mM (LUND, 1981). Estima-se que, em condições normais, o músculo esquelético liberte até 9 g de glutamina por dia (ELIA e LUNN, 1997) sendo esta uma quantidade de glutamina maior do que a tipicamente fornecida pela dieta (cerca 5 g dia por dia). Também, estima-se que cerca de 60 % de glutamina produzida no músculo esquelético em indivíduos saudáveis é devido à “de novo synthesis”, com os 40% restantes provenientes da degradação de proteínas (HANKARD et al., 1995).

Dessa forma, essa revisão irá apresentar as principais rotas metabólicas que envolvem a presença e produção da glutamina, assim como, sua importância no metabolismo dos diversos órgãos e tecidos. E por fim, irá apresentar resultados recentes de pesquisa envolvendo a suplementação dietética de glutamina na avicultura industrial.

METABOLISMO E IMPORTÂNCIA DA GLUTAMINA NOS DIVERSOS ÓRGÃOS E TECIDOS

Metabolismo da glutamina no sistema renal

A glutamina é o doador mais importante de NH_3 no rim. O NH_3 é clivado a partir da glutamina pela ação

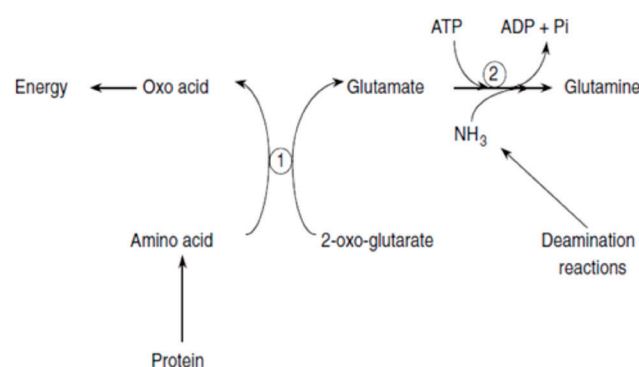


FIGURA 2. A via de biossíntese da glutamina. Enzimas são indicadas como: 1 - transaminase; 2-glutamina sintetase (adaptado de CALDER and NEWSHOLME, 2002).

da glutaminase fosfato-dependente, cuja expressão está sujeita a regulação por pH (GSTRAUNTHALER et al., 2000). O NH_3 é exportado para o lúmen do túbulo coletor onde se combina com íon H^+ exportado para formar o íon NH_4^+ que é excretado na urina. O H^+ é obtido a partir do ácido carbônico que se dissocia para formar HCO_3^- e H^+ . O HCO_3^- subsequentemente entra na circulação onde é importante para a manutenção do pH do sangue. Portanto, o metabolismo de glutamina no rim, é essencial para o tamponamento ácido-base no plasma (CURTHOYS et al., 2001).

O esqueleto carbono do glutamato no rim, criado pela ação da glutaminase, é convertido, através de formação de 2-oxoglutarato, succinato, fumarato, malato e oxaloacetato indo até fosfoenolpiruvato (ou malato a piruvato diretamente) e, em seguida, segue para a via da gliconeogênese (Figura 3). A glicose produzida por esta via fornece até 25% da glicose do plasma circulante.

Metabolismo da glutamina no intestino

A glutamina é, quantitativamente, o mais importante combustível para o tecido intestinal. É metabolizado

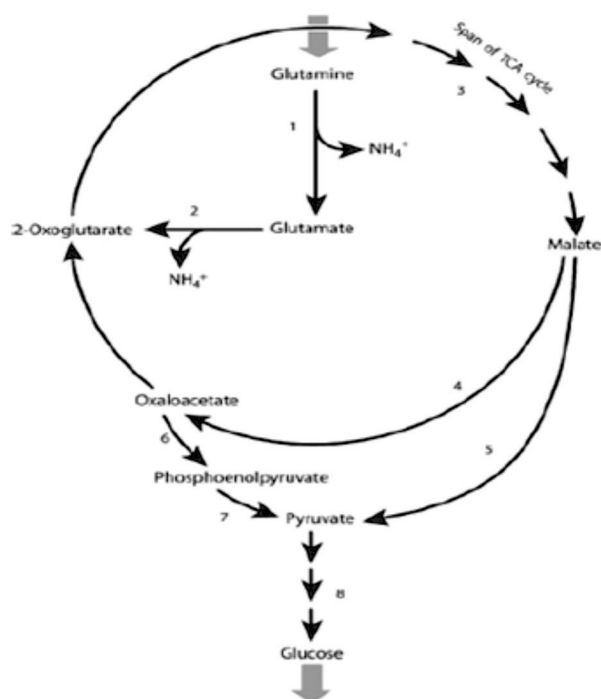


FIGURA 3. Percurso do metabolismo de glutamina no rim. 1, Glutaminase fosfato-dependente; 2, glutamato desidrogenase; 3, reações do ciclo TCA; 4, NADH – malato desidrogenase; 5, enzima málica NADP^+ -dependente; 6, fosfoenolpiruvato carboxiquinase; 7, piruvato quinase; 8, caminho da gliconeogênese no citosol (adaptado de NEWSHOLME et al., 2003a).

a glutamato pela glutaminase fosfato-dependente. O Glutamato sofre transaminação com piruvato gerando L-alanina e 2-oxoglutarato. Este último em seguida é metabolizado, sendo oxidado e transformado em ácido tricarboxílico (TCA) no ciclo de formação do malato, que, pela ação de enzima málica NADP^+ -dependente, gera piruvato (Figura 4). O NADH e FADH_2 , gerados através desta via, são utilizados para doar elétrons para a cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria e, assim, promover a síntese de ATP.

A L-alanina produzida nesta via é exportada pela veia porta hepática para ser transportada para o fígado (KIMURA et al., 1998).

A glutamina é reconhecida como um importante componente alimentar para a manutenção da integridade intestinal (NEU et al., 2002), e diminui o grau de desarranjo intestinal induzida pela obstrução mecânica (CHENG et al., 2001). Como resultado, a administração de glutamina diminui a translocação bacteriana (ERBIL et al., 1999), sendo benéfica em situação de enfermidade (BOELEN et al., 2001). Assim, a glutamina tem sido estudada para melhorar diferentes aspectos médico-nutricionais de pacientes com doenças gastrointestinais ou câncer, vítimas de queimaduras, pós-cirúrgicos e em situações de alta mortalidade em neonatos com baixo peso (NEU, 2001). Este aminoácido também é utilizado para normalizar pacientes

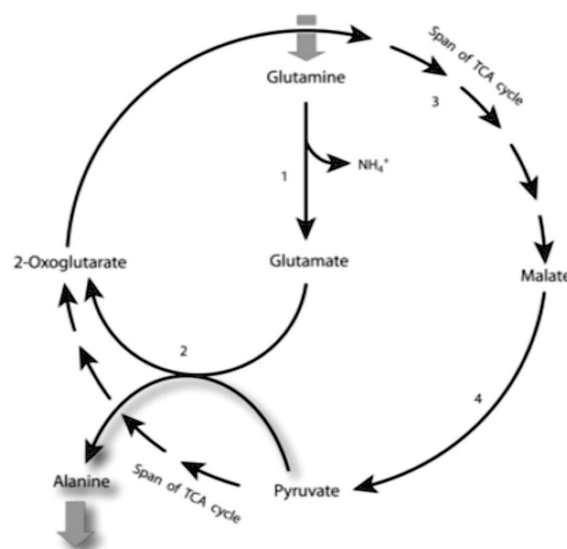
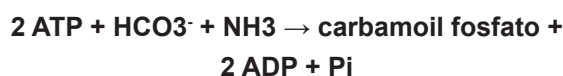


FIGURA 4. Metabolismo de glutamina no intestino. 1, Glutaminase fosfato-dependente; 2, alanina aminotransferase; 3, reações do ciclo TCA; 4, enzima málica NADP^+ -dependente (adaptado de NEWSHOLME et al., 2003a).

com AIDS devido ao aumento da permeabilidade intestinal (THOMSON et al., 2001).

Metabolismo da glutamina no fígado

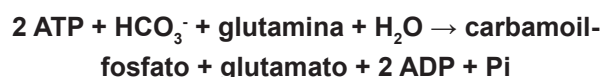
O fígado é o local central para o metabolismo de nitrogênio (N) corporal (HAUSSINGER, 1989). O N é transportado a partir dos tecidos periféricos (principalmente músculo e pulmão) para os órgãos na forma de glutamina e alanina. A glutamina pode então ser clivada pela enzima glutaminase para originar glutamato e o NH_3 . A carbamoil fosfato sintetase mitocondrial (CPS I) pode, em seguida, catalisar a seguinte reação:



A enzima é alostericamente ativada pela N-acetilglutamato podendo, portanto, ser regulada indiretamente pela concentração de glutamato. Carbamoil fosfato pode se combinar com ornitina no ciclo da uréia para produzir citrulina, a qual é subsequentemente convertida em arginossuccinato e arginina (Figura 5). A arginina é posteriormente clivada pela arginase para produzir uréia e ornitina.

Em tecidos de mamífero outra isoforma de CPS existe, denominado CPS II. Esta é uma grande e multifuncional proteína citosólica (HEWAGAMA et al., 1999)

que catalisa a formação de carbamoil fosfato:



Esta reação também fornece átomos de nitrogênio (N) para formação dos nucleótidos componentes das pirimidinas, enquanto o grupo amida da glutamina é utilizada diretamente para a formação de purinas (NEWSHOLME et al., 2003b).

No fígado, a glutamina absorvida pelas células periportais é clivada produzindo amônia. Isso ocorre porque a atividade da glutaminase é relativamente elevada e a amônia produzida é direcionada para a carbamoil fosfato sintase (CURTHOYS and WATFORD, 1995; HAÜSSINGER, 1990).

O glutamato produzido nas células periportais pode ser metabolizado para produzir outros aminoácidos por transaminação ou pode entrar no ciclo dos TCA como um substrato anaplerótico ou, ainda, pode ser direcionado para a via da gliconeogênese através da formação de fosfoenolpiruvato a partir do oxaloacetato (Figura 5).

Assim, a ocorrência da gliconeogênese a partir de glutamina pode ser uma importante consumidora de

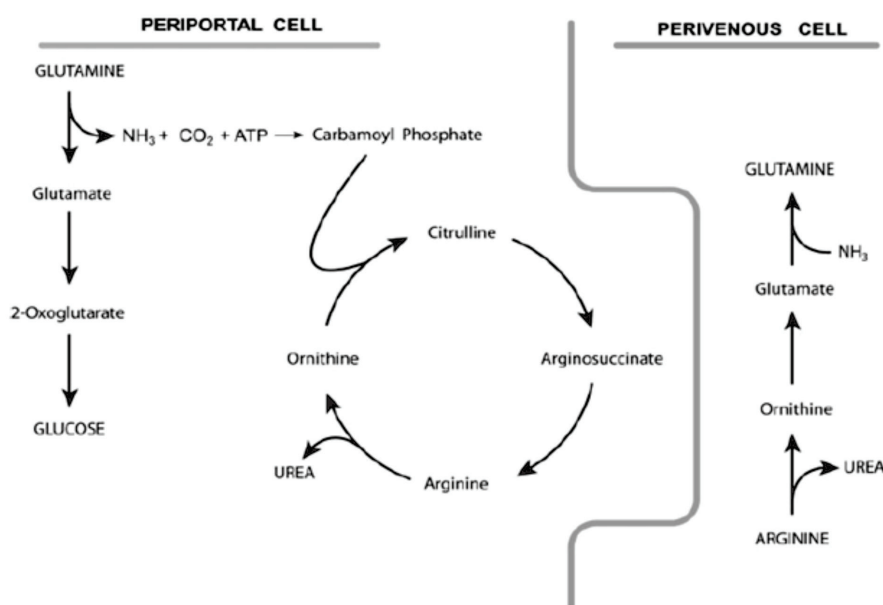
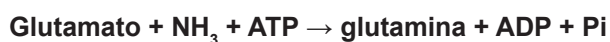


FIGURA 5. Percurso de metabolismo de glutamina nas células e periportais e perivenosas do fígado. Nitrogênio oriundo da glutamina é direcionado para a síntese da uréia, enquanto o carbono se dirige para a síntese da glicose nas células periportais. Em condições em que a disponibilidade de arginina não é limitante, glutamina é sintetizada nas células perivenosas (adaptado de NEWSHOLME et al., 2003a).

carbono derivado de glutamato no fígado, resultando na formação e exportação de glucose (DE SOUZA et al., 2001).

A formação de glutamina e liberação a partir do fígado, por outro lado, ocorre principalmente na região perivenosa. Os hepatócitos nesta área são ricos em glutamina sintetase e os substratos para a síntese de glutamina são, naturalmente, o glutamato e o NH_3 . O glutamato pode ser produzido através de conversão da glicose em 2-oxoglutarato e sequencialmente ao glutamato através de glutamato desidrogenase (DE SOUZA et al., 2001). No entanto, dados recentes sugeriram que o catabolismo da arginina pode fornecer glutamato para a reação de glutamina sintetase (O'SULLIVAN et al., 1998). A reação de glutamina sintetase é dependente de energia e está descrita a seguir:



Metabolismo de glutamina no sistema nervoso central

Os principais transmissores em sinapses excitatórias do sistema nervoso central são o glutamato e acetilcolina, enquanto que os sinais de inibição são realizados por glicina e ácido gama aminobutírico (GABA) (RAOL et al., 2001; FANTANA et al., 2001). A existência de um ciclo glutamina/ glutamato no sistema nervoso central foi também confirmada. (BEHAR and ROTHMA, 2001). A glutamina é sintetizada a partir de glutamato nos astrócitos, assim como o retorno ao glutamato que é posteriormente removido da fenda sináptica após a sua liberação a partir do neurônio pré-sináptico. O neurônio prontamente converte a glutamina derivada de astrócitos à glutamato através glutaminase, para completar o ciclo. O ciclo é dependente da energia proveniente do ATP que é consumido na síntese de glutamina a partir de glutamato (NEWSHOLME et al., 2003a).

Outro importante ponto de interferência da glutamina no sistema nervoso central está relacionado com o controle de consumo dos animais. Tem sido demonstrado que muitos dos neurotransmissores clássicos, incluindo aminoácidos, afetam a ingestão de alimentos quando injetadas diretamente no sistema nervoso central (ICV) de aves (KHONDOWE et al., 2012), sen-

do que o tipo de ave e o estado fisiológico do animal podem influenciar a resposta à esses neurotransmissores (TACHIBANA et al., 2008).

Os aminoácidos glutamato, glutamina e alanina podem desempenhar um papel importante no metabolismo do cérebro metabolismo, já que glutamina e alanina são precursores do glutamato. O glutamato foi previamente demonstrada por ser um agente endógeno envolvido no controle neural da ingestão alimentar e do peso corporal em mamíferos (ZENI et al., 2000) e em aves (KHONDOWE et al., 2012) por influenciar na expressão de neuropeptídeos orexígenos (relacionados com a orexia ou apetite) e anorexígenos (relacionados com a anorexia ou perda de apetite) no sistema nervoso central (Figuras 6 a 9).

Metabolismo de glutamina no pâncreas

Tem sido relatado que a glutamina pode aumentar a secreção de insulina que normalmente é estimulada pela presença de glicose ou de leucina nas células beta-pancreáticas (localizado nas ilhotas de Langerhans), entretanto ela não possui a capacidade de promover a secreção de insulina por si só, devido à existência de um mecanismo de regulação da atividade da glutamato desidrogenase (GAO et al., 1999; TANIZAWA et al., 2002). Entretanto, a glutamina pode atuar como substrato nas células β , através da formação de glutamato e de 2-oxoglutarato e, consequen-

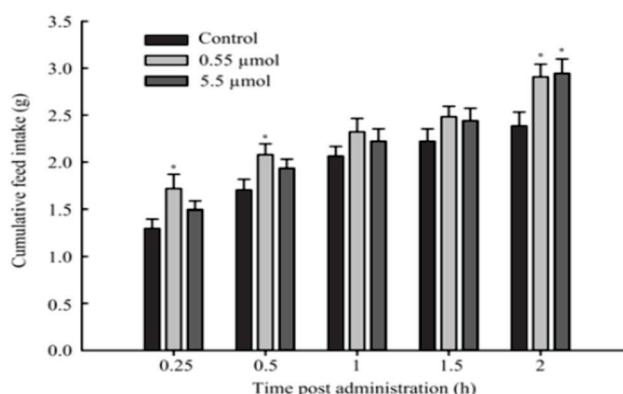


FIGURA 6. Consumo cumulativo de ração de frangos de corte com ICV administração de soro fisiológico (controle), 0,55 ou 5,5 mol L-glutamina; consumo de ração foi registrado a 0,25; 0,5; 1; 1,5 e 2 horas após a administração. Dados são apresentados como média $\pm$ SE. * Indica diferenças significativas em relação grupo de controle dentro de cada ponto de tempo ($P < 0,05$) de acordo com o teste-t. (adaptado de KHONDOWE et al., 2012).

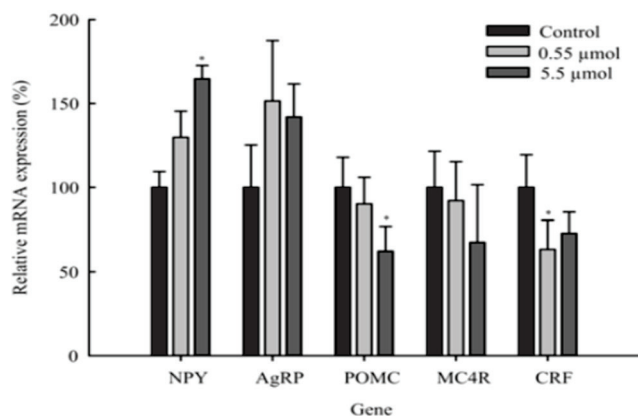


FIGURA 7. Níveis relativos de expressão gênica do mRNA de NPY hipotalâmico, AgRP, POMC, MC4R e CRF 2 h após a ICV administração de glutamina. Estatística idem à da Figura 6. (adaptado de KHONDOWE et al., 2012).

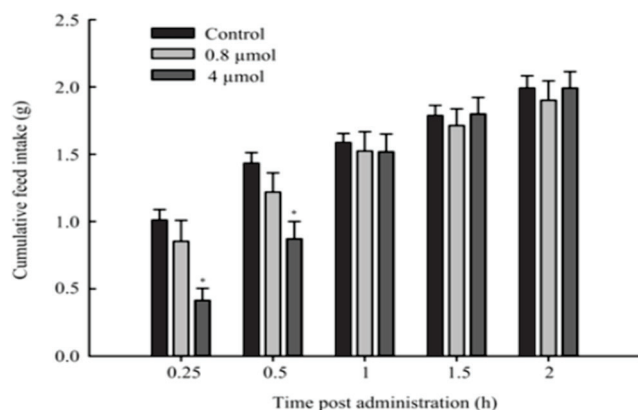


FIGURA 8. Consumo cumulativo de ração de frangos de corte com ICV administração de solução salina (controle), 0,8 ou 4 mmol L-alanina; ingestão de alimentos foi registrada a 0,25; 0,5; 1; 1,5 e 2 horas após a administração. Estatística idem à da Figura 6. (adaptado de KHONDOWE et al., 2012).

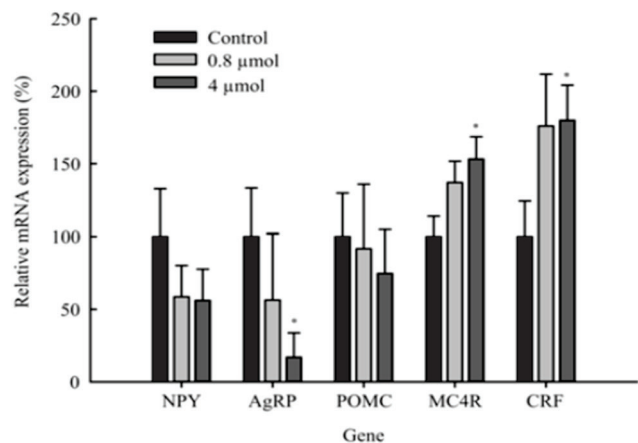


FIGURA 9. Níveis relativos da expressão gênica do mRNA de NPY hipotalâmico, AgRP, POMC, MC4R e CRF 0,5 h após a ICV administração de alanina. Estatística idem à da Figura 6. (adaptado de KHONDOWE et al., 2012).

temente, estimular a oxidação de glicose (MEGLASSON et al., 1987).

O metabolismo de nutrientes está intimamente ligado com o processo de secreção de insulina a partir das β -células, além promover aumento na relação ATP / ADP, fechamento dos canais de K^+ ATP, despolarização de membranas, abertura dos canais de cálcio com consequente aumento da concentração de Ca^{2+} citosólico e promoção da liberação da insulina (MC-CLENAGHAN and FLATT, 1999).

As mitocôndrias desempenham um papel crítico, através da fosforilação oxidativa, no aumento da proporção de ATP / ADP. No entanto, as mitocôndrias são também importantes para a geração fatores metabólicos de acoplamento que atuam para aumentar ainda mais a secreção de insulina nos canais K^+ ATP (MAECHLER and WOLLHEIM, 2001). Um destes fatores metabólicos de acoplamento foi identificado como sendo o glutamato (MAECHLER and WOLLHEIM, 1999; WOLLHEIM, 2000). O glutamato também é importante, para as células β , como substrato para a enzima ácido glutâmico descarboxilase que produz a molécula de sinalização GABA (RUBI et al., 2001). A produção e secreção do GABA pode ser importante para a regulação da secreção de insulina nas ilhotas de Langherans (WINNOCK et al., 2002). Além disso, alguns trabalhos têm destacado o importante papel regulador da glutamato desidrogenase nas células β . (YORIFUGI et al., 1999; STANLEY et al., 2000). Assim, a importância da concentração metabólica do glutamato e da atividade da glutamato desidrogenase em relação à secreção de insulina nas células pancreáticas está estabelecida. No entanto, a interação metabólica entre a glicose, o ATP, o ADP, o glutamato, a atividade da glutamato desidrogenase, a glutamina e metabólitos como o malonil-CoA e a implicação para a regulação da secreção de insulina nas células pancreáticas ainda necessitam de mais estudos (DE-ENEY et al., 2000).

Metabolismo de glutamina no tecido muscular

O estoque de glutamina livre no músculo esquelético é estimado em cerca de 20 mmol/L de água intracelular. Um dos principais sítios de síntese e liberação para corrente sanguínea de glutamina é o tecido muscular - 40 a 60 % do pool de aminoácidos livres, ga-

rantindo o aporte desse aminoácido para outros tecidos e órgãos (FONTANA et al., 2003).

Em situações de trauma, desafios imunológicos, queimaduras, estresse, doenças e pós-cirurgia vários trabalhos na literatura demonstraram que o tecido muscular é capaz de aumentar a taxa de síntese e liberação de glutamina para a corrente sanguínea, em resposta ao aumento da demanda por outros órgãos e tecidos (Tabelas 1 e 2).

A concentração de glicocorticoides durante estados catabólicos aumenta, levando a alterações fisiológicas adaptativas como: aumento do fluxo de glutamina do músculo, aumento da atividade da glutamina

sintetase e diminuição dos estoques de glutamina muscular (ROWBOTTOM, 1996). Contudo, todas essas alterações parecem ser insuficientes para manter os níveis plasmáticos de glutamina, pois a utilização supera a produção e liberação de glutamina pelo tecido muscular, diminuindo a glutamina plasmática (VALENCIA et al., 2002).

Em repouso, os diferentes tipos de fibras musculares apresentam diferentes concentrações de glutamina dependendo do estado nutricional e do grau de condicionamento físico. Os músculos que apresentam quantidades mais elevadas de glutamina são os de composição mista de fibras como o vasto lateral (40-50% de fibras tipo I e 50-60% do tipo II) e o predom-

TABELA 1. Efeito do stress catabólico no plasma e concentrações de glutamina muscular em animais. Valores separados por → indicam as concentrações observadas no controle e animais estressados, respectivamente (adaptado de CALDER and NEWSHOLME, 2002).

Modelo animal	Plasma glutamina (mM)	Músculo esquelético glutamina (mM)	Referências
Ratos machucados	ND	9.9 → 5.9	Albina et al. (1987)
Ratos desafiados	1.1 → 0.8	3.8 → 1.5	Parry-Billings et al. (1989)
Ratos cancerosos	1.0 → 0.8	5.1 → 2.3	Parry-Billings et al. (1991)
Ratos com queimaduras	0.7 → 0.5	4.1 → 2.7	Ardawi (1988b)
Cães com queimaduras	0.7 → 0.5	7.6 → 6.0	Stinnett et al. (1982)
Suínos pós-cirurgia	0.3 → 0.2	ND	Deutz et al. (1992)
ND - não determinado.			

TABELA 2. Efeito do estresse sobre as concentrações plasmáticas e glutamina muscular em seres humanos. Valores separados por → indicam as concentrações observadas em controles saudáveis e em pacientes com catabolismo provocado pelo estresse indicado, respectivamente (adaptado de CALDER and NEWSHOLME, 2002).

Estresse/ Catabolismo	Plasma glutamina (mM)	Músculo esquelético glutamina (mM)	Referências
Trauma/queimaduras	0.60 → 0.70	20.0 → 10.0	Furst et al. (1979)
Ferimentos	0.78 → 0.51	20.5 → 9.1	Askanazi et al. (1980)
Desafio	0.53 → 0.37	19.3 → 6.7	Roth et al. (1982)
Desafio	0.53 → 0.37	20.5 → 9.5	Askanazi et al. (1980)
Desafio	0.38 → 0.30	22.0 → 4.0	Milewski et al. (1982)
Queimadura	0.62 → 0.30	ND	Parry-Billings et al. (1990a)
Queimadura	0.83 → 0.50	ND	Stinnett et al. (1982)
Cirurgia	0.65 → 0.48	ND	Parry-Billings et al. (1992a)
Cirurgia	0.46 → 0.36	ND	Lund et al. (1986)
Cirurgia	0.69 → 0.59	18.8 → 9.5	Askanazi et al. (1978)
Cirurgia	0.60 → 0.70	20.0 → 10.0	Askanazi et al. (1980)
Cirurgia	0.60 → 0.70	ND	Powell et al. (1994)
ND – não determinado.			

minantemente oxidativo (fibras tipo I). O significado fisiológico da alta concentração de glutamina nas fibras tipo I não foi estabelecido. A atividade mais elevada de glutamina sintetase e a maior disponibilidade de ATP para síntese de glutamina nessas fibras talvez expliquem a maior concentração desse aminoácido nas fibras oxidativas (CEDDIA, 2000).

Metabolismo de glutamina nas células do sistema imunitário

A glutamina como visto anteriormente pode ser clivada por meio da atividade da enzima glutaminase fosfato-dependente que se encontra dentro das mitocôndrias. Os órgãos linfoides possuem, de forma geral, elevada atividade da glutaminase, incluindo os gânglios linfáticos, baço, timo, placas de Peyer e medula óssea (ARDAWI e NEWSHOLME, 1985), além dos linfócitos (KEAST e NEWSHOLME, 1990), macrófagos (NEWSHOLME et al., 1986), e neutrófilos (CURI et al., 1997).

A atividade da glutaminase normalmente aumenta nos linfonodos em resposta a um desafio imunológico (ARDAWI e NEWSHOLME, 1982). Além disso, juntamente com o aumento da atividade da glutaminase, a utilização da glutamina é elevada por linfócitos cultivados (ARDAWI e NEWSHOLME, 1983), macrófagos (NEWSHOLME et al., 1986) e os neutrófilos. (CURI et al., 1997) (Tabela 3). Os principais produtos de utilização de glutamina por linfócitos e macrófagos são o glutamato, o aspartato, o lactato de amônia e, embora alanina e piruvato também sejam produzidas, elas juntamente com uma parte da glutamina (aprox. 25%) são completamente oxidadas (ARDAWI e NEWSHOLME, 1983).

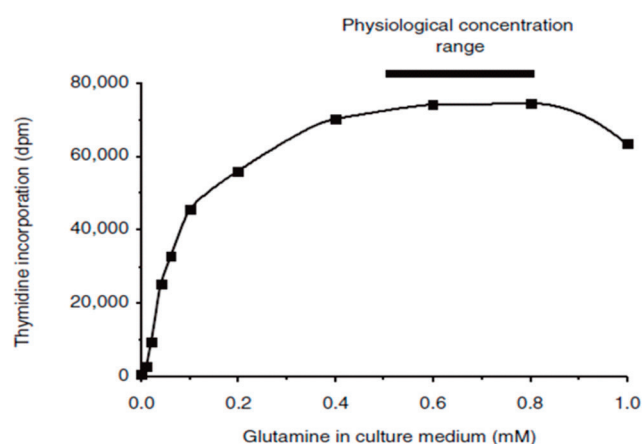


FIGURA 10. Efeito de glutamina sobre a proliferação de linfócitos de sangue humano *in vitro*. Desintegrações por minuto (dpm). (adaptado de CALDER, 1995b).

A elevada taxa de utilização de glutamina por neutrófilos, macrófagos e linfócitos e seu aumento, quando estas células são desafiadas sugere que fornecimento de glutamina pode ser importante para a função de células e, assim, elas detêm a capacidade de montar uma resposta imune eficiente (CALDER and NEWSHOLME, 2002). Calder (1995b) avaliando a proliferação *in vitro* de linfócitos em sangue de humanos percebeu que ocorria um aumento nessa proliferação quando era adicionada a glutamina no meio de cultura (Figura 10).

Em contraste com os linfócitos, que são células que se dividem rapidamente, os macrófagos são células terminalmente diferenciadas que perderam a capacidade de se dividir. No entanto, eles permanecem células muito ativas, caracterizadas por elevados índices de fagocitose, secreção de proteína e reciclagem da membrana. O nível de expressão de superfície celu-

TABELA 3. Taxas de utilização de glicose ou glutamina e de produção de uma variedade de metabólitos por macrófagos, linfócitos ou neutrófilos isolados de ratos. As taxas de formação de $^{14}\text{CO}_2$ são de glicose marcada com ^{14}C ou glutamina (adaptado de CALDER and NEWSHOLME, 2002).

Tipo celular	Adição	Taxa de utilização ($\text{nmol h}^{-1} \text{mg}^{-1}$ proteína celular)		Taxa de produção ($\text{nmol h}^{-1} \text{mg}^{-1}$ proteína celular)			
		glicose	glutamina	lactato	glutamato	aspartato	$^{14}\text{CO}_2$
macrófago	glicose	355	-	632	-	-	11
	glutamina	-	186	33	137	25	9
linfócito	glicose	42	-	91	-	-	1,5
	glutamina	-	223	9	132	59	6,1
neutrófilo	glicose	460	-	550	-	-	2,4
	glutamina	-	770	320	250	68	6,5

lar de várias moléculas envolvidas na fagocitose e na apresentação de antígenos (maior complexo de histocompatibilidade (MHC) II) em monócitos de sangue humano é influenciada pela concentração de glutamina no qual as células são cultivadas (SPITTLER et al., 1995, 1997). Isso está associado com o aumento da função (ou seja, aumento da fagocitose de imunoglobulina (Ig) G ou aumento da apresentação de antígenos) com o aumento da disponibilidade de glutamina (SPITTLER et al., 1995, 1997).

Em estudos com neutrófilos foi observado que, em culturas dessas células de sangue colhido de pacientes com queimaduras ou em pós-cirurgia, ocorreu melhora na atividade antimicrobiana (por exemplo, diminuiu a produção de espécies reativas de oxigênio, fagocitose e atividade bactericida) dessas células (OGLE et al, 1994, FURUKAWA et al., 2000a,b).

ESTUDOS COM GLUTAMINA NA AVICULTURA

Devido à importância que a glutamina possui no metabolismo do organismo animal, muitos estudos têm sido realizados para avaliar se a suplementação desses aminoácidos, principalmente em situações de estresse imunológico, promoveria algum benefício para as aves, principalmente frangos de corte e galinhas poedeiras, animais submetidos a situações de estresse oriundo do sistema produtivo de alta escala.

Bartell and Batal (2007) realizaram dois experimentos para avaliar se o efeito da suplementação de glutamina teria em frangos de corte benefícios semelhantes aos encontrados a ratos e humanos na literatura. Os autores avaliaram o desempenho, desenvolvimento do trato gastrointestinal, e resposta imune das aves. Em ambos os experimentos, os autores observaram que aves alimentadas com dietas suplementadas com 1% de glutamina apresentaram, aos 21 dias de vida, maiores pesos intestino e aumento nas vilosidades, além de concentrações mais elevadas de bile e maior concentração de IgA e de IgG no soro sanguíneo, comprovando que haviam benefícios também em aves com a adição de 1% de Glutamina na dieta de frangos. Soltan (2009) também observou que a suplementação de 1% Gln proporcionam benefícios, demonstrados por melhoria na atividade fagocitária, produção de anticorpos, aumento nos pesos relativos dos órgãos do sistema imunitário, além de aumento

no peso do intestino e aumento na altura das vilosidades intestinais.

Na literatura é citado que em situações de contaminação de doenças e estresse imunológico, a suplementação de glutamina na dieta dos animais poderia auxiliar o organismo a combater os patógenos sem prejudicar seu crescimento devido à mobilização de reservas proteicas para formação de componentes do sistema mune. Baseando-se nesse preceito, Fasina et al., (2010) realizaram dois experimentos para avaliar o efeito da suplementação de 1 % de glutamina em dietas para frangos de corte sobre os níveis contaminação de *Salmonella Typhimurium* no ceco das aves. Os autores observaram resultados que a suplementação de glutamina melhorou peso e o ganho de peso das aves, porém, ela não reduziu os níveis de *Salmonella Typhimurium* no ceco das aves, sugerindo que outros estudos deveriam ser realizados para determinar o nível ótimo de glutamina capaz de aumentar a resistência intestinal para a colonização da *Salmonella Typhimurium* da mesma forma, Mussini et al., (2012) avaliaram níveis glutamina em frangos vacinados contra coccidiose para testar possível melhora no desenvolvimento dos animais nessas condições e obtiveram melhora no peso dos animais em todos os tratamentos que receberam algum nível de suplementação de glutamina na dieta. Esses trabalhos concordam com Yi et al., (2005) que avaliaram o efeito do tempo de jejum, a aplicação de vacina contra *Eimeria máxima* e a suplementação de glutamina para pintos pós eclosão e observaram que as aves vacinadas que receberam mais rapidamente a alimentação contendo 1% glutamina obtiveram os melhores resultados de desempenho e morfologia intestinal.

Sakamoto et al, (2006) avaliou a combinação entre glutamina e VE, entretanto o foco principal do estudo foi sobre o sistema imunitário das aves tendo em vista que esses compostos auxiliam no sistema antioxidante e conseqüentemente na imunidade. Os autores observaram que o nível de 10 mg VE / kg proporcionou melhor resposta imunológica pelo aumento da proliferação de células imunitárias pelas análise do CBH ("cutaneous basophilic hypersensitivity") e do SRBC ("sheep red blood cells suspension") e que a suplementação de 1% de glutamina promoveu aumento relativo no peso do baço, concluindo que a suplemen-

tação de 10 mg VE / kg combinado com 1% de Gln nas dietas das aves (1-7 dias) seria interessante para promover melhorias nas respostas imunológicas dos animais. Da mesma forma, Murakami et al. (2007) avaliando a influência da suplementação de glutamina e vitamina E (VE) na dieta de frangos de corte sobre a morfometria da mucosa intestinal, observaram maior desenvolvimento no duodeno, jejuno e íleo aos 41 dias de vida em aves que receberam dietas suplementadas com 10 mg de VE / kg e glutamina (nos primeiros 7 dias de vida), concluindo que essa combinação proporcionou o melhor desenvolvimento da mucosa intestinal dos frangos de corte.

Muitos trabalhos têm apontado melhorias no tamanho, na recuperação e peso do intestino de aves alimentadas com ração contendo níveis suplementares de glutamina, entretanto, poucos estudos foram feitos com foco na influência da atividade enzimática no intestino com essa suplementação. Sakamoto et al., (2011) realizou um estudo com a intenção de avaliar a utilização da glutamina, associada ao ácido glutâmico, sobre o desenvolvimento e a atividade enzimática em frangos de corte, observando que independente dos tratamentos ocorreu aumento das atividades da maltase, sacarase e fosfatase alcalina intestinal com o avanço da idade das aves e que para as enzimas pancreáticas, observou-se maior atividade da amilase e lipase aos 14 dias de idade.

Na produção de ovos também existe interesse em estudar os benefícios com a adição de glutamina na dieta das aves. Dong et al., (2010) avaliaram os efeitos da suplementação de glutamina na dieta das aves sobre o desempenho produtivo e a qualidade dos ovos das galinhas poedeiras. Os autores observaram que a produtividade das galinhas poedeiras alimentadas com 0,8% de glutamina na dieta foi aumentou significativamente, assim como os hormônios: luteinizante (LH), folículo-estimulante (FSH), triiodotironina (T3), e tetraiodotironina (T4). Porém, os autores relataram não haver nenhuma melhora nas variáveis de qualidade dos ovos com a suplementação da glutamina na dieta das aves.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre as funções metabólicas descritas na literatura (NOVELLI et al., 2007) para a glutamina podem

ser destacadas: função como precursor de nitrogênio para a síntese de nucleotídeos; manutenção do balanço ácido-base durante acidose; transferência de nitrogênio entre órgãos; detoxificação de amônia; crescimento e diferenciação celular; possível regulador direto da síntese e degradação protéica; fornecedor de energia para células de rápida proliferação, como os enterócitos e células do sistema imune; veículo de transporte de cadeia carbônica entre os órgãos; precursor da produção de ureia, na gliconeogênese hepática, e de mediadores como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato; fornecedor de energia aos fibroblastos, aumentando a síntese de colágeno; promotor de melhora na permeabilidade e integridade intestinal; aumenta a resistência à infecção por aumento da função fagocitária; substrato para síntese de glutatona e também na síntese de citrulina e arginina em mamíferos.

A suplementação dietética de glutamina tem, por meio de inúmeras pesquisas, demonstrado ser eficaz para melhorar as respostas produtivas, fisiológicas e imunológicas das aves em diversas situações como, por exemplo o aparecimento de doenças, sendo uma estratégia nutricional interessante para produção avícola.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARDAWI, M.S.M.; NEWSHOLME, E.A. Maximum activities of some enzymes of glycolysis, the tricarboxylic acid cycle and ketone body and glutamine utilization pathways in lymphocytes of the rat. **Biochemical Journal**. v.208, p.743-748, 1982.
- ARDAWI, M.S.M.; NEWSHOLME, E.A. Glutamine metabolism in lymphocytes of the rat. **Biochemical Journal**. v.212, p.835-842, 1983.
- ARDAWI, M.S.M.; NEWSHOLME, E.A. Metabolism in lymphocytes and its importance in the immune response. **Essays in Biochemistry**. v.21, p.1-44, 1985.
- BARTELL, S.M.; BATALL, A.B. The Effect of Supplemental Glutamine on Growth Performance, Development of the Gastrointestinal Tract, and Humoral Immune Response of Broilers. **Poultry Science**. v.86, p.1940-1947, 2007.
- BEHAR, K. L.; ROTHMA, D.L. In vivo NMR studies of glutamate-GABA-glutamine cycling in rodent and human cortex: the central role of glutamine. **Journal of Nutrition**. v.131, p.2498-2504, 2001.

- BOELEN, P.G.; NIJVELDT, R.J.; HOUDIJK, A.P.J. et al. Glutamine alimentation in catabolic state. **Journal of Nutrition**. v.131, p.2569-2577, 2001.
- CALDER, P.C.; NEWSHOLME, P. 2002. Glutamine and the immune system. In: **Nutrition and immune function** (Frontiers in nutritional science). 1rd edition, London-UK. 430p.
- CALDER, P.C. Requirement of both glutamine and arginine by proliferating lymphocytes. **Proceedings of the Nutrition Society**. v.54, p.123A, 1995.
- CALDER, P.C. Glutamine and the immune system. **Clinical Nutrition**. v.13, p.2-8, 1994.
- CEDDIA, R.B. et al. Metabolismo da glutamina no músculo esquelético. In: CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte**. Sprint, RJ, 2000.
- CHANG, T.; LU, R.; TSAI, L. Glutamine ameliorates mechanical obstruction-induced intestinal injury. **Journal of Surgical Research**. v.95, p.133-140, 2001.
- CURI, T.C.P.; DEMELO, M.P.; DEAZEVEDO, R.B.; ZORN, T.M.T.; CURI, R. Glutamine utilization by rat neutrophils: presence of phosphate-dependent glutaminase. **American Journal of Physiology**. v.42, p.C1124-C1129, 1997.
- CURTHOYS, N.P.; WATFORD, M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. **Annual Review of Nutrition**. v.15, p.133-159, 1995.
- CURTHOYS, N.P.; GSTRATHALER, G. Mechanism of increased renal gene expression during metabolic acidosis. **American Journal of Physiology: Renal Physiology**. v.281, p.381-390. Metabolic control of beta cell function. **Semin. Cell & Developmental Biology**. v.11, p.267-275, 2001.
- DE-SOUZA, H.M.; BORBA-MURAD, G.R.; CEDDIA, R.B. et al. Rat liver responsiveness to gluconeogenic substrates during insulin-induced hypoglycemia. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v.34, p.771-777, 2001.
- DONG, X.; YANG, C.; TANG, S. et al. Effect and mechanism of glutamine on productive performance and egg quality of laying hens. **Asian - Australasian Journal of Animal Sciences**, v.23, n.8, p.1049-1056, 2010.
- ELIA, M.; LUNN, P.G. The use of glutamine in the treatment of gastrointestinal disorders in man. **Nutrition**. v.13, p.743-747, 1997.
- ERBIL, Y.; BERBER, E.; OZARMAGAN, S. et al. The effects of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. **Hepatogastroenterology**. v.46, p.2791-2795, 1999.
- FANTANA, G.; TACCOLA, G.; GALANTE, J. et al. AMPA-evoked acetylcholine release from cultured spinal chord motoneurons and its inhibition by GABA and glycine. **Neuroscience**. v.106, p.183-191, 2001.
- FASINA, Y.O.; BOWERS, J.B.; HESS, J.B.; MCKEE, S.R. Effect of dietary glutamine supplementation on Salmonella colonization in the ceca of young broiler chicks. **Poultry Science**. v.89, p.1042-1048, 2010.
- FONTANA, K.E.; VALDES, H.; BALDISSERA, V. Glutamina como suplemento ergogênico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**. v.11, n.3, p.91-96, 2003.
- FURUKAWA, S.; SAITO, H.; INOUE, T. et al. Supplemental glutamine augments phagocytosis and reactive oxygen intermediate production by neutrophils and monocytes from postoperative patients in vitro. **Nutrition**. v.16, p.323-329, 2000a.
- FURUKAWA, S.; SAITO, H.; MATSUDA, T. et al. Relative effects of glucose and glutamine on reactive oxygen intermediate production by neutrophils. **Shock**. 13: 274-278, 2000b.
- GAO, Z.Y.; LI, G.; NAJAFI, H. et al. Glucose regulation of glutaminolysis and its role in insulin secretion. **Diabetes**. 48: 1535-1542, 1999.
- GSTRATHALER G.; HOLCOMB, T.; FEIFEL, E. et al. Differential expression and acid-base regulation of glutaminase mRNAs in gluconeogenic LLC-PK (1) - FBPase (b) cells. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**. v.278, p.227-237, 2000.
- HANKARD, R.G.; DARMAUN, D.; SAGER, B.K.; DAMORE, D. et al. Response of glutamine metabolism to exogenous glutamine in humans. **American Journal of Physiology**. v.32, p.663-670, 1995.
- HAUSSINGER, D. Glutamine metabolism in the liver: overview and current concepts. **Metabolism**. v.38, p.14-17, 1989.
- HÄUSSINGER, D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. **Biochemical Journal**. v.267, p.281-290, 1990.
- HEWAGAMA, A.; GUY, H.I.; VICKREY, J.F.; EVANS, D.R. Functional linkage between the glutaminase

- and synthetase domains of carbamoyl-phosphate synthetase. **Journal of Biological Chemistry**. v.274, p.28240-28245, 1999.
- KEAST, D.; NEWSHOLME, E.A. Effect of mitogens on the maximum activities of hexokinase, lactate dehydrogenase, citrate synthase and glutaminase in rat mesenteric lymph node lymphocytes and splenocytes during the early period of culture. **International Journal of Biochemistry**. v.22, p.133-136, 1990.
- KHONDOWE, P.; WANG, S.; CHEN, S. et al. Effects of central administration of glutamine and alanine on feed intake and hypothalamic expression of orexigenic and anorexigenic neuropeptides in broiler chicks. **Journal of Integrative Agriculture**. v.11, n.7, p.1173-1180, 2012.
- KIMURA, R.E.; LAPINE, T.R.; JOHNSTON, J.; ILICH, J.Z. The effect of fasting on rat portal venous and aortic blood glucose, lactate, alanine and glutamine. **Pediatric Research**. v.23, p.241-244, 1988.
- LUND, P. Metabolism of glutamine, glutamate and aspartate. In: Waterlow, J.C. and Stephen, J.M.L. (eds) Nitrogen Metabolism in Man. **Applied Sciences**, London, pp. 155-167, 1981.
- LUND, P.; WILLIAMSON, D.H. Inter-tissue nitrogen fluxes. **British Medical Bulletin**. v.41, p.251-256, 1985.
- MAECHLER, P.; WOLLHEIM, C.B. Mitochondrial glutamate acts as a second messenger in glucose-induced insulin exocytosis. **Nature**. v.402, p.685-689, 1999.
- MAECHLER, P.; WOLLHEIM, C.B. Mitochondrial function in normal and diabetic β -cells. **Nature**. v.414, p.807-812, 2001.
- MCCLLENAGHAN, N.H.; FLATT, P.R. Engineering cultured insulinsecreting pancreatic β -cell lines. **Journal of Molecular Medicine**. v.77, p.235-243, 1999.
- MEGLASSON, M.D.; MANNING, C.D.; NAJAFI, H.; MATSCHINSKY, F.M. Fuel stimulated insulin secretion by clonal hamster beta cell line HIT T-15. **Diabetes**. 36: 477-484, 1987.
- MURAKAMI, A.E.; SAKAMOTO, M.I.; NATALI, M.R.M.; SOUZA, L.M.G.; FRANCO, J. R.G. Supplementation of Glutamine and Vitamin E on the Morphometry of the Intestinal Mucosa in Broiler Chickens. **Poultry Science**. v.86, p.488-495, 2007.
- MUSSINI, F.J, GOODGAME, S.D, LU, C. et al. A Nutritional Approach to the Use of Anticoccidial Vaccines in Broilers: Glutamine Utilization in Critical Stages of Immunity Acquisition. **International Journal of Poultry Science**. v.11, n.4, p.243-246, 2012.
- NEU, J. Glutamine in the fetus and critically ill low birth weight neonate: metabolism and mechanism of action. **Journal of Nutrition**. v.131, p.2585-2589, 2001.
- NEU, J.; DEMARCO, V.; LI, N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**. v.5, p.69-75, 2002.
- NEWSHOLME, P.; LIMA, M. M.; PROCOPIO, J.; PITHON-CURI, T.C.; DOI, S.Q.; BAZOTTE, R.B.; CURI, R. Glutamine and glutamate as vital metabolites. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v.36, p.153-163, 2003a.
- NEWSHOLME, P.; PROCOPIO, J.; LIMA, M.M.R.; PITHON-CURI, T.C.; CURI, R. Glutamine and glutamate-their central role in cell metabolism and function. **Cell Biochemistry and Function**. v.21, p.1-9, 2003b.
- NEWSHOLME, P.; CURI, R.; GORDON, S.; NEWSHOLME, E.A. Metabolism of glucose, glutamine, long-chain fatty acids and ketone bodies by murine macrophages. **Biochemical Journal**. v.239, p.121-125, 1986.
- NOVELLI, M.; STRUFALDI, M.B.; ROGERO, M.M. et al. Suplementação de glutamina aplicada à atividade física. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**. v.15, n.1, p.109-117, 2007.
- O'SULLIVAN, D.; BROSNAN, J.T.; BROSNAN, M.E. Hepatic zonation of the catabolism of arginine and ornithine in the perfused liver. **Biochemical Journal**, v.330, p.627-632, 1998.
- OGLE, C.K.; OGLE, J.D.; MAO, J.X. et al. Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. 18, 128-133, 1994.
- PESSÔA, G.B.S.; TAVERNARI, F.C.; VIEIRA, R.A.; ALBINO, L.F.T. Novos conceitos em nutrição de aves. In: **XXI Congresso Brasileiro de Zootecnia**. Maceió-AL, 23 a 27 de maio, 2011.
- RAOL, Y.H.; LYNCH, D.R; BROOKS-KAYAL, A.R. Role of excitatory amino acids in developmental epilepsies. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**. v.7, p.254-260, 2001.

- ROWBOTTOM, D.G. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. **Sports Medicine**. v.21, p.80-97, 1996.
- RUBI, B.; ISHIHARA, H.; HEGARDT, F.G. et al. GAD65-mediated glutamate decarboxylation reduces glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β -cells. **Journal of Biological Chemistry**. v.276, p.36391-36396, 2001.
- SAKAMOTO, M.I.; MURAKAMI, A.E.; SILVEIRA, T. G.V. et al. Influence of Glutamine and Vitamin E on the Performance and the Immune Responses of Broiler Chickens. **Brazilian Journal of Poultry Science**. v.8, p.243-249, 2006.
- SAKAMOTO, M.I.; FARIA, D.E.; NAKAGI, V.S. et al. Utilization of glutamine, associated with glutamic acid, on development and enzymatic activity in broiler chickens. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.63, n.4, p.962-972, 2011.
- SOLTAN, M.A. Influence of Dietary Glutamine Supplementation on Growth Performance, Small Intestinal Morphology, Immune Response and Some Blood Parameters of Broiler Chickens. **International Journal of Poultry Science**. v.8, n.1, p.60-68, 2009.
- SPISSLER, A.; HOLZER, S.; OEHLER, R. et al. A glutamine deficiency impairs the function of cultured human monocytes. **Clinical Nutrition**. v.16, p.97-99, 1997.
- SPISSLER, A.; WINKLER, S.; GOTZINGER, P. et al. Influence of glutamine on the phenotype and function of human monocytes. **Blood**. v.86, p.1564-1569, 1995.
- TACHIBANA, T.; MORI, M.; KHAN, M.S. et al. Central administration of galanin stimulates feeding behavior in chicks. **Comparative Biochemistry and Physiology** (Part A, Molecular and Integrative Physiology). v.151, p.637-640, 2008.
- TANIZAWA, Y.; NAKAI, K.; SASAKI, T. et al. Unregulated elevation of glutamate dehydrogenase activity induces glutamine-stimulated insulin secretion. **Diabetes**. v.51, p.712-717, 2002.
- THOMSON, A.B.; KEELAN, M.; THIESEN, A. et al. Small bowel review: diseases of the small intestine. **Digestive Diseases and Sciences**. v.46, p.2555-2566, 2001.
- VALENCIA, E. Impact of oral L-glutamine and glutathione, glutamine, and glutamate blood levels in volunteers. **Nutrition**. v.18, p.367-370, 2002.
- WINNOCK, F.; LING, Z.; DE PROFT, R. et al. Correlation between GABA release from rat islet β -cells and their metabolic state. **American Journal of Physiology**. v.282, p.E937-E942, 2002.
- WOLLHEIM, C.B.; MAECHLER, P. B-cell mitochondria and insulin secretion: messenger role of nucleotides and metabolites. **Diabetes**. v.51, p.37-42, 2002.
- WOLLHEIM, C.B. Beta-cell mitochondria in the regulation of insulin secretion: a new culprit in type-II diabetes. **Diabetologia**. v.43, p.265-277, 2000.
- YI, G.F.; ALLEE, G.L.; KNIGHT, C.D. et al. Impact of Glutamine and Oasis Hatchling Supplement on Growth Performance, Small Intestinal Morphology, and Immune Response of Broilers Vaccinated and Challenged with Eimeria maxima. **Poultry Science**. v.84, p.283-293, 2005.
- YORIFUGI, T.; MUROI, J.; UEMATSU, A. et al. Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome caused by mutant glutamate dehydrogenase accompanied by novel enzyme kinetics. **Human Genetics**. v.104, p.476-479, 1999.
- ZENI, L.A.; SEIDLER, H.B.; DE CARVALHO, N.A. et al. Glutamatergic control of food intake in pigeons: Effects of central injections of glutamate, NMDA, and AMPA receptor agonists and antagonists. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**. v.65, p.67-74, 2000.